

# Mezclas eutécticas como alternativa sostenible a los disolventes convencionales en Química Orgánica

Diego A. Alonso, Alejandro Baeza, Rafael Chinchilla, Cecilia Gómez, Gabriela Guillena, Xavier Marset, Isidro M. Pastor, Diego J. Ramón, Diego Ros Níguez y Beatriz Saavedra

**Resumen:** Este artículo muestra propiedades, características y usos en síntesis orgánica de las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión. Estos sistemas están atrayendo gran atención como sustitutivos medioambientalmente sostenibles de los disolventes orgánicos convencionales debido a su baja toxicidad, alta biodegradabilidad y escasa huella ecológica.

**Palabras clave:** Mezclas eutécticas, disolventes, síntesis orgánica, reutilización, Química Verde.

**Abstract:** This article shows properties, characteristics and uses in organic synthesis of low-melting eutectic mixtures. These systems are attracting high interest as environmentally sustainable substitutes of conventional organic solvents, due to their low toxicity, high biodegradability and low ecological print.

**Keywords:** Eutectic mixtures, solvents, organic synthesis, reuse, Green Chemistry.

## INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de las crisis económicas han ido acompañadas por un innegable cambio del modelo productivo, aunque unas veces hayan sido provocadas por el sistema financiero y otras, por la obsolescencia del modelo de producción. En este sentido, la crisis del 73, o crisis del petróleo, puso sobre la mesa un aspecto de la economía que, desde la Revolución Industrial, no se había tenido muy en cuenta: la finitud de las materias primas y, por lo tanto, del modelo de producción que lo sustentaba. Además, a mediados de los años 80, el mundo científico llamó la atención a la sociedad sobre diferentes aspectos perniciosos de nuestro sistema productivo. De hecho, tras la Cumbre del Milenio de los líderes mundiales en la sede de las Naciones Unidas, la Asamblea General aprobó la Declaración del Mi-

lenio. En ella, se establecieron unas orientaciones para la implementación de unos valores fundamentales esenciales para las relaciones internacionales en el siglo XXI, a través de ocho capítulos y objetivos clave, entre los que destacamos el cuarto objetivo que lleva por título: “Protección de nuestro medio ambiente común”.<sup>[1a]</sup> Cinco años después, la Asamblea General de la ONU identificó los principios y guías sobre el desarrollo sostenible, incluido el desarrollo económico y social, así como la protección del medio ambiente.<sup>[1b]</sup>

Los químicos, incluso antes de estas declaraciones solemnes, ya habían comenzado a buscar y proponer soluciones, en su campo, al problema de la sostenibilidad, como pueden ser el empleo y reciclado de catalizadores o el diseño de reacciones que no generen subproductos, entre otras posibilidades. Sin embargo, el problema del disolvente sigue en primer plano.

Los disolventes son ubicuos en todos los aspectos de la industria química, y se pueden encontrar desde el tratamiento de limpieza de equipamientos, hasta en las pinturas, pasando por los adhesivos, revestimientos, tratamientos de materias primas, y por supuesto como medios de reacción. En 2007 se estimó la demanda mundial en torno a los 20 millones de toneladas, mientras que 5 años después ésta fue de 28 millones de toneladas, y se esperan tasas de crecimiento anuales incluso superiores hasta al menos la década de los años 30. Por poner un ejemplo en la industria química de alto valor añadido y social, como puede ser la farmacéutica, se ha evaluado que el disolvente constituye entre el 80 y el 90% de la masa no acuosa, usada para fabricar cualquier principio activo (API).<sup>[2]</sup> Por lo que la correcta elección del disolvente puede ser el factor más importante para conseguir que un proceso químico sea sostenible.



De izquierda a derecha, fila superior: D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, X. Marset; fila inferior: I. M. Pastor, D. J. Ramón, D. R. Níguez, B. Saavedra

Universidad de Alicante. Departamento de Química Orgánica e Instituto de Síntesis Orgánica, 03690 San Vicente del Raspeig (Alicante)

C-e: [diego.alonso@ua.es](mailto:diego.alonso@ua.es) – [alex.baeza@ua.es](mailto:alex.baeza@ua.es) – [chinchilla@ua.es](mailto:chinchilla@ua.es)  
[cgomez@ua.es](mailto:cgomez@ua.es) – [gabriela.guillena@ua.es](mailto:gabriela.guillena@ua.es) – [ipastor@ua.es](mailto:ipastor@ua.es)  
[djramon@ua.es](mailto:djramon@ua.es)

Recibido: 09/01/2018. Aceptado: 05/03/2018.

## DISOLVENTES ALTERNATIVOS

Los disolventes típicos, como pueden ser tolueno, clorofórmico, dimetilsulfóxido, hexano, etc., provienen todos del petróleo, por lo que su uso en un futuro es insostenible. Todos ellos son volátiles (y se van acumulando en la atmósfera), son inflamables, en muchos casos son tóxicos y/o no biodegradables, por lo que el impacto medioambiental, tanto inmediato como a largo plazo, es muy negativo. Y, por otra parte, la huella de carbono de estos disolventes comunes volátiles (o *Volatile Organic Compounds* en terminología inglesa; VOCs) es enorme, si tenemos en cuenta tanto su proceso de fabricación, reciclado y destrucción final.<sup>[3a]</sup> Por lo tanto, la necesidad de utilizar nuevos disolventes sostenibles es una prioridad en la industria, y lo debería ser en la academia. En teoría, un disolvente ideal debe ser seguro, tanto para los seres humanos como para el medio ambiente, siendo su uso y obtención también sostenible.<sup>[3b]</sup>

Dentro de este marco referencial, diferentes disolventes se han introducido como alternativa a los VOCs. Aunque alguno de estos disolventes neotéricos se está utilizando de forma industrial para algún proceso, todos ellos presentan ciertas ventajas o inconvenientes a la hora de ser usados como medios comunes para llevar a cabo reacciones en el campo de la Química Orgánica.

El agua podría ser considerada como el disolvente ideal, dado su precio, toxicidad, inflamabilidad y su impacto medioambiental.<sup>[4]</sup> Pero sus limitaciones en cuanto a la solubilidad de los compuestos orgánicos, su nucleofilia, así como su difícil y cara purificación cuando está contaminada por compuestos orgánicos ha hecho que su utilización sea limitada.

Aunque los fluidos supercríticos, sobre todo dióxido de carbono,<sup>[5]</sup> se están utilizando en estos momentos en la industria agroalimentaria, su utilización de forma general está muy limitada por el alto coste del equipamiento necesario, la baja solubilidad de los reactivos orgánicos y la alta reactividad de las moléculas que forman este fluido.

Los disolventes fluorados<sup>[6]</sup> también han sido propuestos como alternativa, pero su elevado precio y su persistencia en la atmósfera hace que su expansión sea muy reducida.

Otra posibilidad es el uso de los llamados líquidos iónicos. Compuestos orgánicos formados generalmente por un catión de amonio, como puede ser de imidazolio o de piridinio, y un anión con una baja nucleofilia. En un principio se creyó que estos disolventes eran los ideales, ya que son térmicamente muy estables, tienen una presión de vapor casi nula, no son inflamables, son inmiscibles con muchos disolventes orgánicos típicos y, lo más importante, sus propiedades se pueden modular de forma racional en función de su síntesis.<sup>[7]</sup> Sin embargo, frente a todas estas virtudes, han ido apareciendo diferentes inconvenientes, como pueden ser su alto precio, estabilidad frente al agua, toxicidad intrínseca, baja biodegradabilidad,<sup>[8]</sup> e ineficiencia en su síntesis (usando disolventes orgánicos, reactivos derivados del petróleo y generando muchos residuos). Todo esto ha llevado a dejar de con-

siderar a los líquidos iónicos como posibles disolventes sostenibles.

Algunos compuestos derivados de la biomasa, como pueden ser etanol, limoneno, lactato de etilo,<sup>[9]</sup> glicerol,<sup>[10]</sup> ó 2-metiltetrahidrofuran<sup>[11]</sup> se han propuesto como alternativa, pero siguen presentando ciertos problemas de inflamabilidad, presión de vapor alta y, sobre todo, de falta de posible modulación de sus propiedades para que puedan ser una alternativa general a los disolventes clásicos.

## MEZCLAS EUTÉCTICAS

Las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión [en terminología inglesa *Deep Eutectic Solvents* (DES)] donde podrían incluirse los sistemas que presentan una transición vítrea [conocidas en inglés como *Low Melting Mixtures* (LMM) o *Low Transition Temperature Mixtures* (LTTM)] se obtienen al calentar dos o más sólidos inmiscibles en una proporción determinada que sufren un cambio de fase sólido-líquido a una temperatura determinada, llamada punto eutéctico, comportándose a estos efectos como si fuese un líquido puro (Figura 1).

Aunque las mezclas eutécticas eran muy conocidas,<sup>[12]</sup> al igual que la inusual reactividad encontrada cerca del punto eutéctico,<sup>[13]</sup> no fue hasta el principio de este siglo cuando comenzaron a ser consideradas como posibles medios de reacción.<sup>[14]</sup>

Existen cuatro tipos distintos de DES, clasificados en base a su propiedades y composición.<sup>[15]</sup> Los DES del tipo I, contienen una sal de amonio cuaternaria y un haluro metálico. Debido al uso de haluros metálicos anhidros para su preparación, son generalmente más caros y tóxicos comparados con otros tipos de DES, siendo la causa de que no sean utilizados como disolventes respetuosos con el medio ambiente. Los DES del tipo II son parecidos

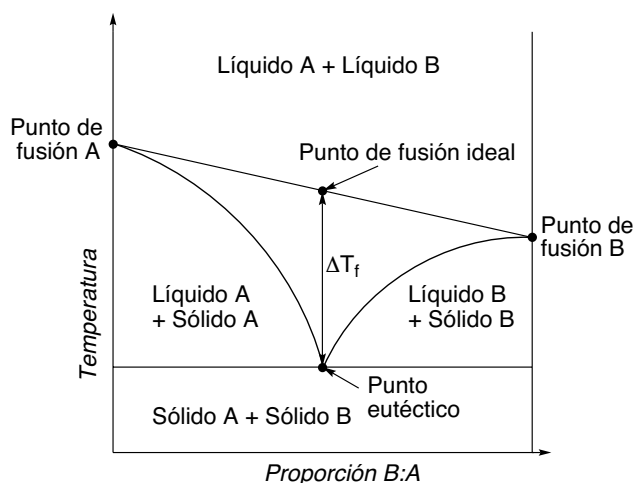


Figura 1. Diagrama de fase para una mezcla eutéctica (DES)

a los del tipo I, pero tienen en su estructura haluros metálicos hidratados, lo que los hacen más baratos, generando una amplia variedad de mezclas eutécticas a baja temperatura. Los DES del tipo III son los más importantes, desde el punto de vista químico orgánico, debido a su facilidad de preparación y a su potencial uso como disolventes sostenibles. Están formados, generalmente, por una sal de amonio cuaternaria que interactúa con compuestos que tienen carácter dador de hidrógeno. Los DES del tipo IV se forman combinando un haluro metálico con un ácido de Lewis o de Brønsted.

Los líquidos eutécticos del tipo III son obtenidos generalmente al mezclar un compuesto con carácter aceptor de enlaces de hidrógeno (HBA), típicamente una sal con alto punto de fusión, como el cloruro de colina (ChCl), con una sustancia que actúe como dadora de enlaces de hidrógeno (HBD). La adición de esta última a la sal hace que se establezcan enlaces de hidrógeno entre los dos componentes de manera que la carga del anión de la sal se deslocaliza, disminuyendo la fuerza del enlace iónico entre el catión y el anión de la sal y, por tanto, la energía de la red cristalina hasta distorsionarla totalmente. Esta disrupción de la estructura cristalina (Figura 2) da lugar a una disminución del punto de fusión de la mezcla. La nueva estructura formada está constituida por una red extensa de enlaces de hidrógeno entre los componentes, en donde existen huecos o agujeros. Esta estructura está menos ordenada y su densidad disminuye.

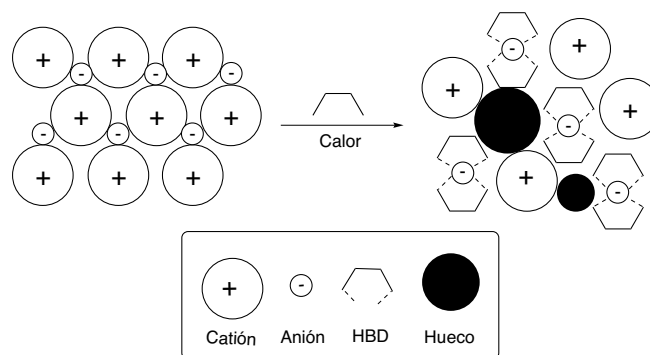


Figura 2. Estructura general para una mezcla eutéctica (DES)

Cuanto más fuerte es la interacción entre los componentes, mayor es la depresión del punto de fusión (Tabla 1). Por ejemplo, en la relina, el primer DES usado en síntesis formado por la combinación de cloruro de colina (P.f. 302 °C) y urea (P.f. 134 °C) en una proporción 1:2, la interacción es tan fuerte que el punto de fusión en el eutéctico es de 12 °C, lo que supone una disminución de 122 °C respecto al ideal (Figura 1).

Algunas de estas mezclas no presentan un verdadero punto eutéctico (similar a un punto de fusión), sino que presentan una zona similar a la zona de transición vítrea, por lo que hay autores que prefieren utilizar otras terminologías como mezclas de bajo punto de fusión<sup>[16]</sup> o de bajo punto de transición.<sup>[17]</sup>

Tabla 1. Propiedades físicas y de biodegradación de algunos DES

DES	Proporción[a]	T (°C)[b]	Densidad (g/cm³)[c]	Viscosidad (cP)	Conductividad (mS/cm)	Biodegradabilidad (%) [d]	Preparación T (°C)[e]
ChCl-Urea (relina)	1:2	12	1.25	750 (25 °C)	0.199 (40 °C)	97.1	75
ChCl-Glicerol	1:2	-40	1.18	376 (20 °C)	1.05 (20°C)	95.9	100
ChCl-Glucosa	1:2	14	1.21 (85 °C)	8045.1 (25°C)	-	82.0	80
ChCl-Ácido malónico	1:2	10	1.25	1124 (25°C)	0.36	76.3	100
ChCl-Ácido tartárico	1:2	47	1.27 (30 °C)	66441 (30 °C)	0.014 (30 °C)	84.6	100
ChCl-Ácido cítrico	1:2	69	1.33 (30°C)	289 (75 °C)	0.018 (30 °C)	81.6	100
ChCl- <i>p</i> -TsOH	1:1	27	1.21 (30 °C)	183 (30 °C)	0.04 (30 °C)	80.4	120
L-Prolina-Ácido oxálico	1:1	-14.5	1.35	12000 (27 °C)	-	-	80

[a] Relación molar. [b] Punto de fusión o de transición vítrea. [c] Medida a 25 °C. [d] 28 días, siguiendo el test<sup>20b</sup> de la botella cerrada. [e] Los DES fueron preparados por simple mezcla de ambos componentes en la proporción adecuada y calentados a la temperatura indicada hasta la formación de una fase homogénea, sin necesidad de purificación o cualquier otro paso.

La toxicidad de estas mezclas eutécticas, sobre todo de aquellas que provienen de fuentes naturales<sup>[18]</sup> es inexistente o prácticamente nula,<sup>[19]</sup> mientras que su biodegradabilidad es extraordinariamente alta<sup>[20]</sup> (Tabla 1).

La formación de cualquier DES, a partir de sus componentes es extraordinariamente sencilla, no genera ningún tipo de subproducto y no necesita ninguna etapa de purificación, por lo que su huella ecológica es idónea. Además, la alta solubilidad en agua de los componentes del DES hace que la adición de esta genere una nueva capa orgánica líquida con solo los productos orgánicos, precipitando estos en algunos casos, por lo que el tratamiento final de las reacciones llevadas a cabo en DES es muy simple y económico.

La polaridad de estos disolventes va desde valores semejantes al cloroformo (4, incluso inferior, con la incorporación de nuevos DES fuertemente lipofílicos<sup>[21a]</sup>), a superiores a los valores del agua (80), por lo que la solubilidad tanto de los compuestos orgánicos como los inorgánicos es relativamente fácil.<sup>[21b]</sup> Además, la formación de microemulsiones, de forma directa<sup>[22]</sup> o por la presencia de tensioactivos,<sup>[23]</sup> aumenta la solubilidad parcial de cualquier reactivo.

A pesar de todas las ventajas, las mezclas eutécticas también poseen algunos inconvenientes, siendo el mayor de ellos su alta densidad y viscosidad,<sup>[24]</sup> lo que puede devenir en un importante problema sobre todo a escala industrial o en su aplicación en química de flujo continuo (Tabla 1). Sin embargo, este problema comienza a ser solucionado con la adición de un tercer componente, como puede ser agua, ácidos carboxílicos, haluros, y la generación de mezclas ternarias eutécticas.<sup>[25]</sup>

Estas cualidades han hecho que las mezclas eutécticas<sup>[26]</sup> sean el disolvente ideal para muchas aplicaciones, como puede ser en biotecnología,<sup>[27]</sup> química analítica,<sup>[28]</sup> reacciones de polimerización,<sup>[29]</sup> procesos de extracción y separación,<sup>[30]</sup> nanotecnología,<sup>[31]</sup> o valorización de biomasa.<sup>[32]</sup> Incluso, comenzamos a tener evidencias de que el mecanismo para sobrevivir de ciertas células a temperaturas extremas,<sup>[33]</sup> así como el metabolismo y biosíntesis de moléculas fuertemente lipofílicas,<sup>[34]</sup> tiene lugar en este tipo de disolventes eutécticos. Particularmente interesante y actual es el uso de estos sistemas como disolventes en síntesis orgánica, una disciplina en la que el disolvente siempre juega un papel crucial desde el punto de vista del impacto medioambiental cuando se pretende escalar los procesos a nivel industrial.

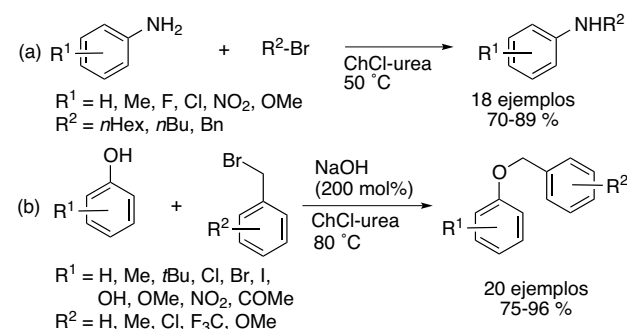
## SÍNTESIS ORGÁNICA USANDO MEZCLAS EUTÉCTICAS

Un DES en síntesis orgánica puede ser usado exclusivamente como medio de reacción, actuando como un mero espectador del proceso, si bien puede jugar también un papel catalizando el mismo. Ello se debe a que el DES puede contener ácidos o bases, especies que actúan como catalizadores en muchas reacciones. Frecuentemente es difícil de asegurar que el DES es un disolvente totalmente “inocuo” en un proceso y no interviene de forma efectiva en el mecanismo de la misma, activando los sustratos. El uso de

DES en procesos sintéticos químico-orgánicos está siendo cada vez más frecuente a la vista de su potencial como sustitutivos medioambientalmente ventajosos de los VOCs.<sup>[35]</sup> En lo que sigue, mostraremos algunos ejemplos del uso de DES en diversos procesos sintéticos que puedan ilustrar el potencial de estas mezclas eutécticas en la preparación de compuestos de interés.

## Reacciones de alquilación

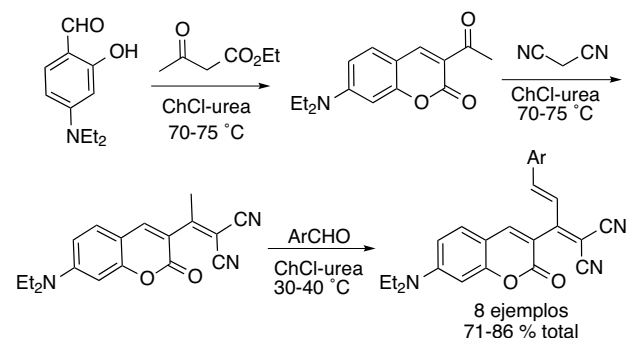
Han podido mono-*N*-alquilarse aminas aromáticas con bromuros de alquilo usando ChCl-urea como DES y sin necesitar el uso de bases fuertes [ecuación (a) en Esquema 1].<sup>[36]</sup> El DES se recupera mediante una simple extracción con acetato de etilo y el proceso ha podido ser repetido en cinco ciclos sucesivos de reacción, observando solo un ligero descenso del rendimiento tras el cuarto. Este mismo DES se ha usado en la *O*-bencilación de fenoles usando NaOH como base [ecuación (b) en Esquema 3],<sup>[37]</sup> pudiendo ser recuperado como en el caso anterior y siendo reutilizado con resultados similares.



Esquema 1. Reacciones de alquilación de aminas y fenoles

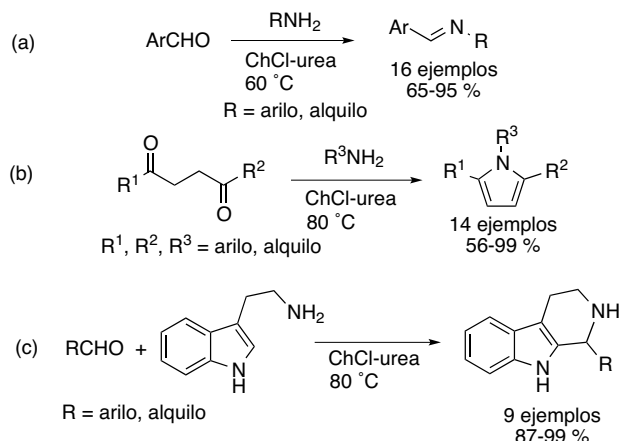
## Reacciones de condensación

Interesantes reacciones de condensación en DES han sido desarrolladas en los últimos años. Por ejemplo, el proceso “one-pot” mostrado en el Esquema 2, donde una doble condensación de Knoevenagel en ChCl-urea, seguida por una condensación aldólica da lugar, con elevados rendimientos, a derivados de cumarinas utilizables como tintes.<sup>[38]</sup>



Esquema 2. Síntesis de cumarinas mediante reacciones de Knoevenagel

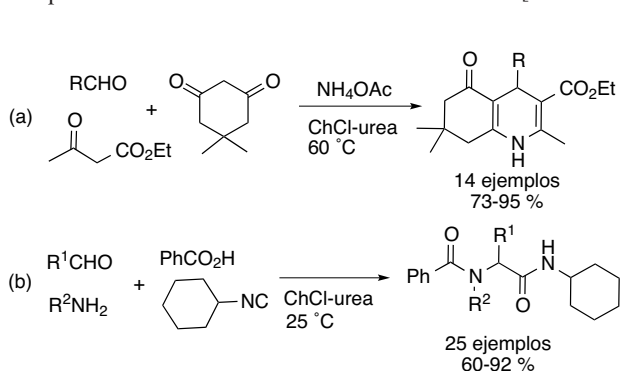
Este mismo DES ha sido utilizado en la síntesis de iminas por condensación de aldehídos con aminas primarias, con excelentes rendimientos [ecuación (a) en Esquema 3],<sup>[39]</sup> así como en la síntesis de Paal-Knorr en ausencia de ácido entre 1,4-dicetonas y aminas para dar pirroles pudiendo reusar el DES hasta en cinco ocasiones [ecuación (b) en Esquema 3],<sup>[40]</sup> o también en la reacción de Pictet-Spengler entre triptamina y aldehídos para dar tetrahidrocarbolinas, siendo esta vez reusando el DES hasta cuatro veces [ecuación (c) en Esquema 3].<sup>[41]</sup>



Esquema 3. Reacciones de condensación mediante iminas

### Reacciones multicomponente

En este tipo de reacciones, tres o más productos de partida reaccionan entre sí para dar el producto final, normalmente con gran economía atómica. Los DES se han utilizado como medios de reacción sostenible en estos procesos, particularmente aquellos formados por ChCl. Un ejemplo del uso de estas mezclas eutécticas en este tipo de procesos es la síntesis de derivados de 1,4-dihidropiridina por reacción de aldehídos, acetato de etilo y 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona [ecuación (a) en Esquema 4].<sup>[42]</sup> Los productos finales se obtuvieron en solo pocos minutos y el DES pudo reutilizarse hasta cinco veces. Otro ejemplo de proceso multicomponente es la reacción de Ugi entre cuatro componentes llevada a cabo en el DES anterior [ecuación

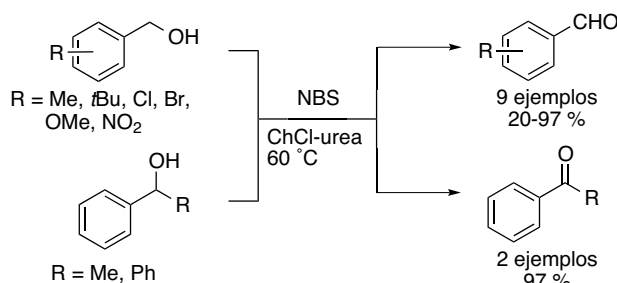


Esquema 4. Reacciones multicomponente en DES

(b) en Esquema 4], dando lugar a las diamidas finales con rendimientos mucho más altos que usando VOCs como disolventes.<sup>[43]</sup> El DES pudo utilizarse en tres ciclos de reacción sin merma de actividad.

### Reacciones redox

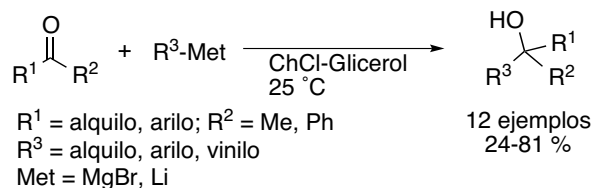
Los alcoholes bencílicos primarios pueden oxidarse a los aldehídos correspondientes utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) como oxidante en DES (Esquema 5), no observándose sobreoxidación incluso cuando se usa un exceso de NBS.<sup>[44]</sup> Los correspondientes alcoholes secundarios dan lugar a fenonas, y resulta interesante destacar que, con ambos alcoholes, si se reemplaza el DES por un disolvente convencional, el rendimiento obtenido disminuye considerablemente. Por otra parte, también hay ejemplos de reducciones usando mezclas eutécticas, como la reducción de aldehídos a alcoholes usando borohidruro de sodio, en ChCl-urea a temperatura ambiente.<sup>[45]</sup>



Esquema 5. Oxidación de alcoholes en DES

### Reacciones con compuestos organometálicos

Por el momento, no existen demasiados ejemplos de este tipo de reacciones en mezclas eutécticas, si bien algunos de los existentes resultan muy interesantes. Por ejemplo, la adición de compuestos organolíticos y reactivos de Grignard a cetonas, usando ChCl-Glicerol como disolvente, permite llevar a cabo el proceso en presencia de aire (Esquema 6).<sup>[46a]</sup> Asimismo, se ha descrito la adición de organolíticos a iminas en DES.<sup>[46b]</sup>

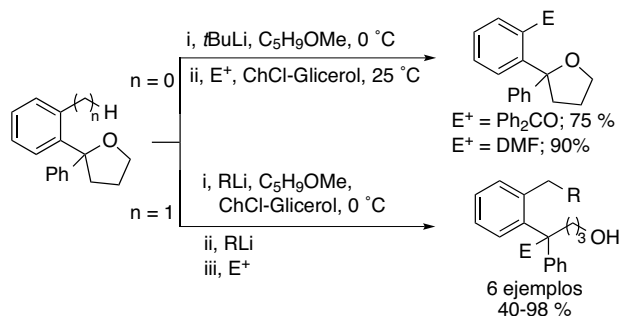


Esquema 6. Adición de organometálicos a cetonas en DES

También se ha llevado a cabo en el DES anterior la litia regioselectiva dirigida por un anillo de furano, seguida de la reacción con diferentes electrófilos (Esquema 7).<sup>[47]</sup> De esta forma, cuando un 2,2-difeniltetrahidrofurano es *orto*-litiado, el aril-litio formado puede ser atrapado con



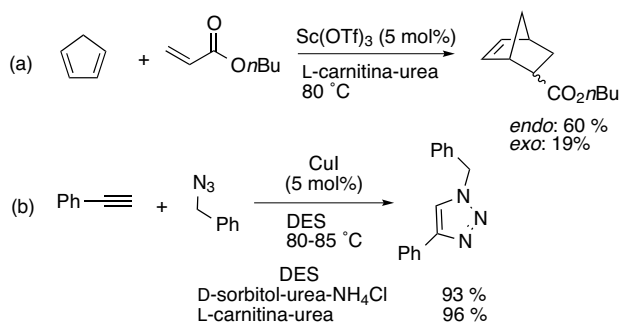
electrófilos. Sin embargo, con derivados de toloilo ( $n=1$ ) la desprotonación en la posición bencílica va seguida de eliminación y apertura del anillo de tetrahidrofuran. La adición de un segundo equivalente de base genera un anión bencílico que reacciona con electrófilos.



Esquema 7. Desprotonación con organolitílicos en DES

## Reacciones metalo-catalizadas

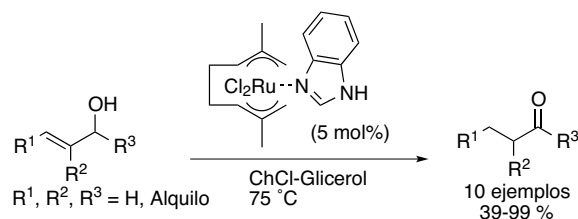
El uso de catalizadores conteniendo metales para llevar a cabo transformaciones orgánicas en mezclas eutécticas no está todavía demasiado explorado, pero algunos ejemplos pueden encontrarse de este campo particularmente importante en síntesis orgánica. Por ejemplo, la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y acrilato de *n*-butilo se ha llevado a cabo utilizando triflato de escandio como catalizador en una mezcla eutéctica formada por L-carnitina-urea a 80 °C [ecuación (a) en Esquema 8].<sup>[48]</sup> Otro ejemplo de cicloadición, es la reacción “click” entre azida de bencilo y fenilacetileno en diferentes mezclas eutécticas [ecuación (b) en Esquema 8].<sup>[48]</sup>



Esquema 8. Cicloadiciones en DES

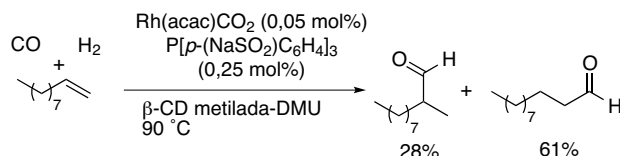
Los anteriores ejemplos usan sales inorgánicas como catalizadores, pero resultan más interesantes las reacciones promovidas por complejos metálicos, ya que la actividad catalítica del complejo puede modularse con los ligandos. Un ejemplo muy interesante es el mostrado en el Esquema 9, donde se produce la isomerización de alcoholes alílicos a cetonas en presencia de complejos de rutenio como catalizadores en una mezcla eutéctica como disolvente.<sup>[49a]</sup> Así, cuando la reacción se lleva a cabo con catalizadores de rutenio similares, pero carentes de la unidad de benzimidazol, los resultados en términos de rendimiento y

tiempos de reacción resultan muy inferiores, mostrando la importancia de la interacción ligando-disolvente. La mezcla catalizador-disolvente pudo reutilizarse cuatro veces sin mostrar pérdida de actividad. Otros complejos metálicos de oro en DES se han usado en cicloisomerizaciones de sustratos insaturados.<sup>[49b-d]</sup>



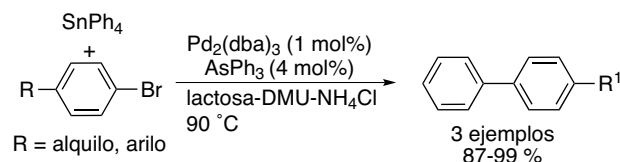
Esquema 9. Isomerización de alcoholes alílicos en DES

Importante por su posible aplicación industrial es la hidroformilación de alquenos terminales, tales como el ejemplo mostrado con el dec-1-eno, usando un catalizador de rodio y una fosfina aniónica como ligando, en una mezcla eutéctica formada por una ciclodextrina metilada y dimetilurea (DMU; Esquema 10).<sup>[50]</sup> El uso de esta fosfina resulta crucial para mantener el catalizador metálico en la fase del DES y no en la de alqueno, algo vital para la fácil reutilización de la mezcla catalizador-DES.



Esquema 10. Reacción de hidroformilación en DES

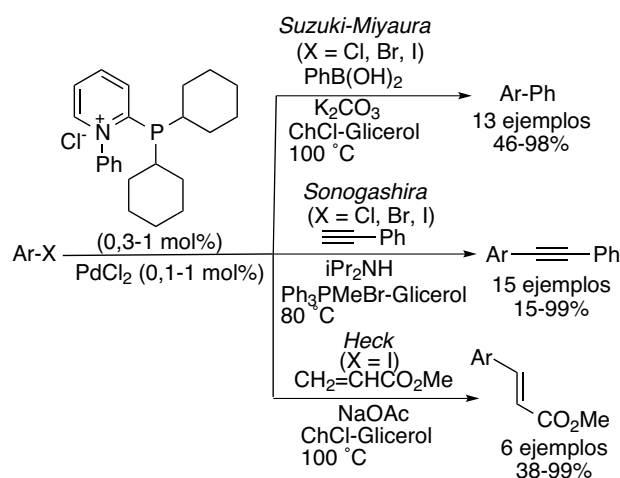
El importante campo de la catálisis con complejos de paladio también ha dado lugar a interesantes desarrollos preliminares al realizarse en mezclas eutécticas. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento de Stille se ha llevado a cabo utilizando trifenilsarsina como ligando para el catalizador de paladio, logrando excelentes rendimientos (Esquema 11).<sup>[51]</sup> Estos resultados son muy inferiores si se utilizan como ligandos otras fosfinas que se han mostrado muy efectivas usando VOCs como disolventes. La combinación catalizador-mezcla eutéctica puede ser reutilizada varias veces y no se requiere el uso de VOCs para aislar el producto final.



Esquema 11. Reacción de acoplamiento en DES

Un ligando catiónico tipo piridinio-fosfina, combinado con dicloruro de paladio, se ha usado recientemente como catalizador en diferentes reacciones de acoplamiento cru-

zados, tales como Suzuki-Miyaura, Sonogashira, o Heck, en mezclas eutécticas (Esquema 12).<sup>[52]</sup> Ligandos tradicionales para catálisis con paladio no fueron capaces de competir con los resultados obtenidos con este ligando en condiciones tan polares, el cual se ha demostrado, mediante determinaciones analíticas, espectroscópicas y teóricas, que es capaz de coordinarse con el DES. Además, el sistema catalizador-disolvente pudo ser reutilizado hasta cinco veces en las reacciones de Suzuki y Sonogashira.

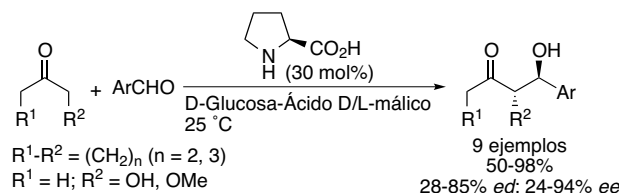


Esquema 12. Reacciones de acoplamiento cruzado en DES

Este ligando, en combinación con sales de paladio, se ha utilizado también en la reacción multicomponente entre ácidos arilborónicos, metabisulfito de sodio y electrófilos para generar arilsulfonas, reciclándose el catalizador y el DES hasta en tres ocasiones sin pérdida de actividad.<sup>[53]</sup>

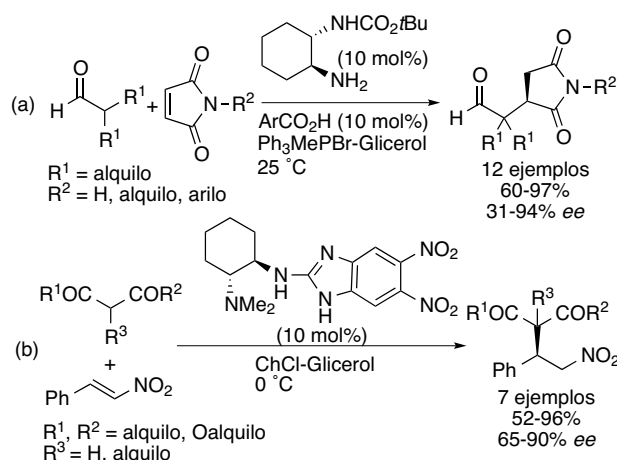
### Reacciones órgano-catalizadas

Al contrario que en los procesos metalo-catalizados en DES, donde las reacciones asimétricas no están desarrolladas eficientemente, los procesos órgano-catalizados en DES han permitido obtener reacciones estereoselectivas. Un ejemplo de un proceso organocatalítico asimétrico llevado a cabo en una mezcla eutéctica es el reciente uso de L-prolina como organocatalizador en la reacción aldólica entre cetonas y aldehídos aromáticos (Esquema 13).<sup>[54]</sup> El organocatalizador, junto con el DES, pudo ser recuperado por extracción con agua y reusado hasta tres veces. La misma reacción entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído ha sido realizada en DES basados en ChCl con un sistema de flujo continuo, obteniendo el producto final con elevados rendimientos y diastereo- y enantio-selectividades, pudiendo modular la diastereoselectividad *anti/sin* del proceso usando diferentes DES.<sup>[55]</sup> La reacción aldólica enantioselectiva también se ha llevado a cabo con L-isoleucina en ChCl-etilenglicol,<sup>[56]</sup> extrayendo los productos finales del medio de reacción y reciclando la mezcla organocatalizador-DES hasta cinco veces.



Esquema 13. Reacción aldólica asimétrica organocatalizada en DES

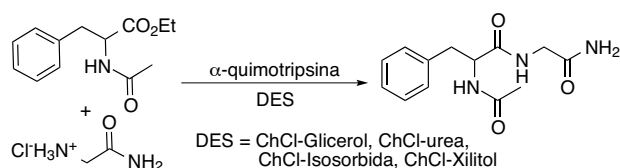
Otros ejemplos recientes de reacciones organocatalizadas enantioselectivas desarrolladas en DES son la adición conjugada de aldehídos a maleimidas organocatalizada por un monocarbamato de una ciclohexano-1,2-diamina quiral [ecuación (a) en Esquema 14],<sup>[57]</sup> y la adición Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a β-nitroestirenos organocatalizada por un derivado quiral de benzimidazol [ecuación (b) en Esquema 14].<sup>[58]</sup> En ambos casos el sistema organocatalizador-DES puede ser reusado hasta cuatro veces.



Esquema 14. Adiciones conjugadas enantioselectivas en DES

### Reacciones bio-catalizadas

A pesar de que las especies que forman fuertes enlaces de hidrógeno, como los DES, podrían ser capaces de desnaturar las proteínas, o incluso inhibirlas si contienen halógenos (ChCl), se ha encontrado que muchas enzimas retienen su actividad en mezclas eutécticas.<sup>[59]</sup> Un ejemplo de importancia industrial es el uso de la hidrolasa α-quimotripsina en una síntesis del péptido N-Ac-Phe-Gly-NH<sub>2</sub> a partir de N-acetilfenilalanina e hidrocloreuro de glicinamida, en diferentes DES (Esquema 15).<sup>[60]</sup> Este procedimiento evita hidrólisis parciales cuando la reacción se realiza en medios acuosos. La enzima suspendida en el DES puede reusarse varias veces tras simple filtración. Además, incluso células completas pueden biocatalizar reacciones en DES permaneciendo estables, como es el caso de la levadura de panadero, que ha sido usada en mezclas de agua y un DES (ChCl-Glicerol) para lograr una reducción enantioselectiva de un grupo cetona,<sup>[61a]</sup> un tipo de reducción que se ha aplicado en la síntesis



Esquema 15. Síntesis peptídica biocatalizada en DES

enantioselectiva en DES de la rivastigmina, un fármaco utilizado en el tratamiento del Alzheimer.<sup>[61b]</sup>

## CONCLUSIONES

Como químicos tenemos la responsabilidad de aportar soluciones medioambientalmente aceptables a los nuevos procesos que desarrollamos, evitando o minimizando al máximo la generación de residuos contaminantes o gases con efecto invernadero, y protegiendo de esta forma los recursos de los que disponemos para garantizar su acceso a generaciones futuras. La respuesta a la generación de residuos derivados del uso de disolventes orgánicos convencionales volátiles radica en el uso alternativo de disolventes considerados sostenibles y/o bio-renovables.

Las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (DES) son uno de estos disolventes considerados sostenibles, dada su baja toxicidad, elevada biodegradabilidad y la escasa huella ecológica de su preparación. Por otra parte, la posibilidad de modificar sus propiedades al variar únicamente su composición los hace ser altamente versátiles. Estos hechos han derivado en un creciente interés de los DES como posible medio de reacción alternativo a los disolventes orgánicos tradicionales.

Sin embargo, el uso de estos disolventes en síntesis orgánica aún no ha sido demasiado estudiado, requiriendo de mucha más investigación para poder alcanzar todo su potencial. Así, un problema a resolver en el inmenso campo de la catálisis es el diseño de catalizadores metálicos que sean compatibles con la estructura del líquido eutéctico, formada por una red tridimensional de enlaces de hidrógeno que contiene además una alta concentración de iones nucleofílicos. Por otra parte, tampoco el uso de organocatalizadores para síntesis asimétrica en este tipo de medios está demasiado estudiado. En este último caso, el diseño del catalizador ha de permitir su interacción con la estructura del líquido eutéctico sin perder su afinidad o modo de acción con los sustratos utilizados.

El potencial de estos DES en numerosos campos, particularmente en química orgánica, resulta enormemente prometedor. Resulta necesario dirigir la investigación en esta área hacia el descubrimiento de nuevos procesos, catalizadores y sistemas eutécticos, sin olvidar el estudio del impacto medioambiental, biodegradabilidad y toxicidad de estos nuevos medios, para poder facilitar su incorporación a nivel industrial.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-66624-P) y a la Universidad de Alicante (UAUS-TI16-10, UAUSTI17-06, VIGROB-173, VIGROB-285) su apoyo económico. X.M. y B.S. agradecen a la Generalitat Valenciana la concesión de sus becas.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) <http://www.un.org/millennium/declaration/> ares552e.pdf; b) A. A. Barlett, *Population and Environment* **1994**, *16*, 5.
- [2] D. J. C. Constable, C. Jiménez-González, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133.
- [3] a) A. Amelio, G. Genduso, S. Vreysen, P. Luis, B. Van der Bruggen, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3045; b) L. Moity, M. Durand, A. Benazzouz, C. Pierlot, V. Molinier, J.-M. Aubry, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1132.
- [4] a) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, 2nd edition (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VC, Weinheim, **2004**; b) *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, (Eds.: P. H. Dixneuf, V. Cadierne), Wiley-VC, Weinheim, **2013**.
- [5] H. Zhang, S. Heinonen, E. Levänen, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61137.
- [6] I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925.
- [7] a) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772; b) J. Dupont, J. D. Scholten, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1780; c) J. P. Hallet, T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508; d) E. García-Verdugo, B. Altava, M. I. Burguete, P. Lozano, S. V. Luis, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2693.
- [8] T. Welton, *Green Chem.* **2011**, *13*, 225.
- [9] S. Aparicio, R. Alcalde, *Green Chem.* **2009**, *11*, 65.
- [10] A. E. Díaz-Álvarez, J. Francos, P. Croche, V. Cadierno, *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 51.
- [11] M. Pérez-Sánchez, M. Sandoval, M. J. Hernáiz, P. Domínguez de María, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1188.
- [12] R. P. Rastogi, P. S. Bassi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 2398.
- [13] R. E. Pincock, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 97.
- [14] a) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, H. L. Munro, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2001**, 2010; b) A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2003**, 70.
- [15] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11060.
- [16] C. Ruß, B. König, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2969.
- [17] M. Francisco, A. van den Bruinhorts, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3074.
- [18] Y. Dai, J. van Spronsen, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. H. Choi, *Anal. Chim. Acta* **2013**, *766*, 61.
- [19] M. Hayyan, M. A. Hashim, A. Hayyan, M. A. Al-Saadi, I. M. Al Nashef, M. E. S. Mirghani, O. K. Saheed, *Chemosphere* **2013**, *90*, 2193.
- [20] a) K. Radošević, M. C. Bubalo, V. G. Srček, D. Grgas, T. L. Dragičević, I. R. Redovniković, *Ecotox. Environ. Safe*, **2015**, *112*, 46; b) B.-Y. Zhao, P. Xu, F.-X. Yang, H. Wu, M.-H. Zong, W.-Y. Lou, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2746.



- [21] a) C. Florindo, L. Romero, I. Rintoul, L. C. Branco, I. M. Marrucho, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2018**, doi: 10.1021/acssuschemeng.7b04235; b) A. Pandey, R. Rai, M. Pal, S. Pandey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 1559.
- [22] V. Fischer, J. Marcus, D. Touraud, O. Diat, W. Kunz, *J. Colloid. Interface Sci.* **2015**, *453*, 186.
- [23] M. Pal, R. Rai, A. Yadav, R. Khanna, G. A. Baker, S. Pandey, *Langmuir* **2014**, *30*, 13191.
- [24] A. Yadav, S. Pandey, *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59*, 2221.
- [25] a) Y.-T. Liu, Y.-A. Chen, Y.-J. Xing, *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 104; b) Y. Dai, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. H. Choi, *Food Chem.* **2015**, *187*, 14.
- [26] a) Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7108; b) B. Tang, K. H. Row, *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1427; c) A. Pavia, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis, A. R. C. Duarte, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 1063; d) J. García-Álvarez, *Deep eutectic solvents and their applications as new green and biorenewable reaction media*, in *Handbook of Solvents*, Vol. 2 (Ed.: G. Wypych), ChemTec Publishing, Toronto, **2014**, pp. 813.
- [27] a) P. Domínguez de María, Z. Maugeri, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 220; b) E. Durand, J. Lecomte, P. Villeneuve, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, *115*, 379; c) P. Domínguez de María, F. Hollmann, *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 1257.
- [28] a) I. Lavilla, V. Romero, I. Costas, C. Bendicho, *Trends Anal. Chem.* **2014**, *61*, 1-10; b) F. Pena-Pereira, A. Kloskowski, J. Namieśnik, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3687.
- [29] a) D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, F. del Monte, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4996; b) F. del Monte, D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 999.
- [30] a) F. Pena-Pereira, J. Namieśnik *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1784; c) G. García, S. Aparicio, R. Ullah, M. Atilhan, *Energy Fuels* **2015**, *29*, 2616.
- [31] a) D. V. Wagle, H. Zhao, G. A. Baker, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2299; b) A. Abo-Hamad, M. Hayyan, M. A. H. AlSaadi, M. A. Hashim, *Chem. Eng. J.* **2015**, *273*, 551.
- [32] K. De Oliveira Vigier, G. Chatel, F. Jérôme, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1250.
- [33] A. Gertrudes, R. Craveiro, Z. Eltayari, R. L. Reis, A. Paiva, A. R. C. Duarte, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 9542.
- [34] Y. H. Choi, J. Van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I. W. C. E. Arends, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, *Plant Physiol.* **2011**, *156*, 1701.
- [35] a) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612; b) S. Khandelwal, Y. K. Tailor, M. Kumar, *J. Mol. Liq.* **2016**, *215*, 345; c) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 5147; d) P. Liu, J.-W. Hao, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48675.
- [36] B. Singh, H. Lobo, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 178.
- [37] A. S. Singh, S. S. Shendage, J. M. Nagarkar, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7243.
- [38] S. B. Phadtare, K. J. Jarag, G. S. Shankarling, *Dyes Pigments* **2013**, *97*, 105.
- [39] N. Azizi, M. Edrisi, *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1695.
- [40] S. Handy, K. Lavender, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4377.
- [41] S. Handy, M. Wright, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3440.
- [42] a) S. Pednekar, R. Bhalerao, N. Ghadge, *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 615; b) L. Wang, K.-Q. Zhu, Q. Chen, M.-Y. He, *Green Process. Synth.* **2014**, *3*, 457.
- [43] N. Azizi, S. Dezfooli, M. M. Hashemi, *C. R. Chimie* **2013**, *16*, 1098.
- [44] N. Azizi, M. Khajeh, M. Alipour, *Ing. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 155561.
- [45] N. Azizi, E. Batebi, S. Bagherpour, H. Ghafari, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 2289.
- [46] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969; b) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145.
- [47] a) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8655; b) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9459.
- [48] F. Ilgen, B. König, *Green Chem.* **2009**, *11*, 848.
- [49] a) C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.* **2014**, *44*, 76; b) M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, J. Díez, J. García-Álvarez, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12927; c) C. Vidal, L. Merz, J. García-Álvarez, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3870; d) M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, S. Schumacher, J. Borge, J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3425.
- [50] a) F. Jérôme, M. Ferreira, H. Bricout, S. Menuel, E. Monflier, S. Tilloy, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3876; b) M. Ferreira, F. Jérôme, H. Bricout, S. Menuel, D. Landy, S. Fourmentin, S. Tilloy, E. Monflier, *Catal. Lett.* **2015**, *63*, 62.
- [51] G. Imperato, R. Vasold, B. König, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2243.
- [52] X. Marset, A. Khoshnood, L. Sotorriós, E. Gómez-Bengo, D. A. Alonso, D. J. Ramón, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1269.
- [53] X. Marset, G. Guillena, D. J. Ramón, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10522.
- [54] R. Martínez, L. Berbegal, G. Guillena, D. J. Ramón, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1724.
- [55] D. Brenna, E. Massolo, A. Puglisi, S. Rossi, G. Celentano, M. Benaglia, V. Capriati, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2620.
- [56] N. Fanjul-Mosteirín, C. Concellón, V. del Amo, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4266.
- [57] J. Flores-Ferrándiz, R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 302.
- [58] D. R. Níguez, G. Guillena, D. A. Alonso, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 10649.
- [59] N. Guajardo, C. R. Müller, R. Schrebler, C. Carlesi, P. Domínguez de María, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1020.
- [60] Z. Maugeri, P. Domínguez de María, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, *107*, 120.
- [61] a) Z. Maugeri, P. Domínguez de María, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1535; b) P. Vitale, F. M. Perna, G. Agrimi, I. Pisano, F. Mirizzi, R. V. Capobianco, V. Capriati, *Catalysts* **2018**, *8*, 55, doi:10.3390/catal8020055.